Aus dem II. Anatomischen Institut der freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

Die frühe Haarentwicklung bei Mäuseembryonen im licht- und elektronenmikroskopischen Bild

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

medizinischen Fachbereichen der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marianne Hess, geb. Lütge

aus Küstrin

1973

Aus dem II. Anatomischen Institut der freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

Die frühe Haarentwicklung bei Mäuseembryonen im licht- und elektronenmikroskopischen Bild

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

medizinischen Fachbereichen der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marianne Hess, geb. Lütge

aus Küstrin

Referent: Professor Dr M e r k e r

Korreferent: Professor Dr. S t ü t t g e n

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 22. Mai. 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	6
Befunde	
Elektronenmikroskopisches Bild der Epidermis	8
Lichtmikroskopisches Bild der Haare	9
Elektronenmikroskopisches Bild der Haare	1o
Epithel	11
Epithel-Bindegewebsgrenze	13
Mesenchym	14
Diskussion	18
Zusammenfassung	24
Literaturverzeichnis	26
Bildanhang	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0005

Einleitung

Das Haarkleid beginnt sich beim Menschen am Anfang des vierten Monats (Stöhr, 1903-1904) und bei der Maus am 14. Tag der Schwangerschaft zu bilden. Die Haare entstehen als erste Abkömmlinge der Epidermis (Bell, 1969). Am Anfang der Entwicklung steht eine Vermehrung der Zellen des Stratum basale der Epidermis (Pinkus, 1958). Gleichzeitig (Bell, 1969), früher (Noack, 1972) oder etwas später (Breathnach and Smith, 1968; Pinkus, 1958; Horstmann, 1957) wird eine Verdichtung der benachbarten Mesenchymzellen beobachtet (Vorkeimstadium Pinkus, 1910). Bald erfolgt eine Ausbuchtung der basalen Zylinderzellschicht nach dem Corium hin. Das Haarkeimstadium mit Meilerstellung der Epithelzellen (Maurer, 1892) ist damit erreicht. Der Keim proliferiert nun schräg nach unten zum Haarzapfen aus, dessen unteres Ende sich zur Haarzwiebel verdickt. Diese umwächst glockenartig die Mesenchymverdichtung, die Papille. Vor und während der Ausbildung der Haarzwiebel geht auf der Seite des stumpfen Winkels des schräg zur epithelialen Oberfläche verlaufenden Haarzapfens ein oberer und ein unterer Epidermiswulst hervor: die Anlage der Talgdrüse und des sogenannten Haarbeetes, dem späteren Haarmuskel. Hohe Zylinderzellen an der Basis des Bulbuszapfens (Matrix) werden die Grundlage einer nach oben spitzen kegelförmigen Zellanordnung (Haarkegel, Stöhr, 1903-1904), die wieder zur Haut hin wächst. Aus der Matrix gehen sechs verschiedene Zellschichten hervor, die konzentrisch angeordnet sind und von außen nach innen folgendermaßen bezeichnet werden:

1. die Henle'sche Schicht, der zuerst verhornende äußere Teil der inneren Wurzelscheide

2. die Huxley-Schicht, der mittlere Teil der inneren Wurzelscheide

3. die sogenannte Scheidencuticula

Sie stellen die innere Wurzelscheide dar, die das Haar als formenden Zylinder bis zur Höhe der Talgdrüsenmündung umschließt und dann aufgelöst wird. Nach innen schließen sich die das Haar ausmachenden Zellagen an:

4. die Haarcuticula

5. die Rinde

6. das Mark

Sie bestehen auch jeweils nur aus einer Zellage. Eine direkte Fortsetzung des Stratum basale ist die zylinderzellartige Außenwand des Haarzapfens:

die äußere Wurzelscheide.

Im oberen Teil der Haaranlage hat sich inzwischen durch den Zerfall verhornter Zellen der Haarkanal gebildet. Er stellt eine in die Horizontale umbiegende, am Ende geschlossene Röhre dar, die ein solider Zellstrang aus langgestreckten Zellen ist (Pinkus, 1958). Das Haar wächst durch ihn nach außen. Auch der bindegewebige Haaranteil hat sich weiter differenziert. Die Papille wird von großen Zellen ausgefüllt und enthält bei der Maus keine Gefäße (Roth und Helwig, 1963). Durch die Umwachsung erfolgt eine Einschnürung der Papille, wobei sie aber durch einen Stiel mit der bindegewebigen Umgebung verbunden bleibt. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe bildet eine Basalmembran.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die späteren Stadien der Haarentwicklung, besonders die Vorgänge der Verhornung finden sich in großer Zahl. Untersuchungen über die Frühstadien der embryonalen Haarentwicklung dagegen liegen bisher nur von wenigen Autoren vor. Breathnach und Smith (1968); Robins und Breathnach (1968);

Robins und Breathnach (1969) untersuchten an menschlichen Foeten die Entwicklung von der undifferenzierten Epithelzelle des Stratum basale bis zur vollen Ausreifung der inneren Wurzelscheide. Hashimoto (197o) studierte das Haarkeimstadium, die Haarkegelbildung sowie die Haarkanalbildung. Bell (1969) stellte die morphologischen Veränderungen an der dermo-epithelialen Grenze bei der Haarentwicklung von Rhesusaffenembryonen vor.

Viele Autoren berichteten dagegen über die postnatale Haarentwicklung (Wachstumsphase=Anagen). Diese Untersuchungen wurden an verschiedenen Tieren und auch beim Menschen durchgeführt. Breathnach und Smith (1968) untersuchten menschliche Embryonen und stellten elektronenmikroskopisch keine Veränderungen der Feinstruktur der Vorkeimepithelzellen gegenüber benachbarten des Stratum basale fest. Sie sahen eine Anhäufung der Epidermiszellen, bevor die Einbuchtung zum Corium hin erfolgt. Eine gleichzeitige Mesenchymverdichtung oder eine Veränderung der Bindegewebszellen an diesen Stellen konnten sie nicht feststellen. Im darauffolgenden Haarkeimstadium wird dann allerdings eine Anhäufung von Mesenchymzellen beobachtet. Die Epithelzellen an dieser Proliferationsstelle fallen gegenüber den benachbarten Epidermiszellen durch ihren geringen Glykogengehalt, ihre geringe Größe und die größere Anzahl von Cytoplasmaorganellen auf. Auffällig sind später fingerartige Fortsätze zu der sich jetzt entwickelnden dermalen Papille hin. Hashimoto (197o) zeigte, daß diese Ausstülpungen nicht, wie sonst der gesamte Haarkeim von einer Basalmembran umschlossen sind.

Breathnach (1968) äußert sich nicht dazu. Helwig und Roth (1964) beschrieben bei der neugeborenen Maus eine

Umscheidung dieser Ausstülpungen durch die Basalmembran. Die dermale Papille wird vorwiegend von Fibroblasten gebildet, manchmal sieht man aber auch Schwann'sche Zellen und kapilläre Blutgefäße. Die Mesenchymzellen dieses frühen Haarkeimstadiums haben einen engen räumlichen Kontakt zur epithelialen Basalmembran. Sie sind in diesem Stadium durch zahlreiche Desmosomen miteinander verbunden, im Gegensatz zum Kontaktverhalten der sonst überall verstreut im Corium liegenden Fibroblasten, bei denen keine Desmosomen gesehen wurden (Hashimoto, 197o).

Aus diesen kurz zitierten Arbeiten geht hervor, daß zwar über die lichtmikroskopisch faßbaren Vorgänge der Haarentwicklung gut fundierte Vorstellungen bestehen. Dadurch gelingt es, bestimmte Entwicklungsstadien herauszuarbeiten (Stöhr 19o3-19o4). Elektronenmikroskopisch ist aber das Gebiet der frühen Haarentwicklung beim Embryo zweifellos noch vernachlässigt worden. Es fehlen genauere Beschreibungen der Frühentwicklung der Haare. Nur auf der Grundlage solcher Befunde kann aber auf einige außerordentlich wichtige und noch ungelöste oder zumindest noch umstrittene Probleme eingegangen werden. Hier ist einmal zu nennen die Morphologie der induzierenden Wechselbeziehung zwischen Mesenchym und Epithel, die offenbar zu zwei Zeitpunkten vermutet werden kann: einmal ganz am Anfang der Entwicklung, also wenn,oder bevor die Proliferation des Epithels beginnt und dann nach Ausbildung der bindegewebigen Papille, wenn der Haarkegel und damit das eigentliche Haar angelegt wird (Mercer, 1961; Stein, 197o; Noack, 1972). Ob es sich hier um eine echte Induktionswirkung von Mesenchym auf das Epithel oder umgekehrt handelt, kann natürlich allein deskriptiv-morphologisch nicht entschieden werden. Zweifellos reagieren aber beide Bestandteile des Haarkeimes und beeinflussen sich so, daß die Entwicklung nicht ohne gegenseitige Beeinflussung

von Mesenchym und Ektoderm erfolgen kann. Die Feinstruktur dieser Wechselwirkung könnte Hinweise auf den dabei ablaufenden Mechanismus geben (Tiedemann, 1971). Bei der Durchsicht der Literatur fällt darüber hinaus auf, daß über den Sinn und die Funktion der Mesenchymzellvermehrung unter der Epithelknospe noch keine oder nur wenig gesicherte Vorstellungen bestehen.

Außerdem ist das proliferierende Epithel des Haarkeimes ein gutes Modell für ein gerichtetes und kontrolliertes Epithelwachstum in das Bindegewebe hinein (Baldus, 197o; Noack, 1972; Zimny, 197o).
Es wäre deshalb sehr interessant, diese Befunde mit den Verhältnissen bei einer unkontrollierten Epithelwucherung zu vergleichen, d.h. mit malignen Tumoren (Busch, 1969; Busch und Merker, 1968; Frei, 1962). Bei dem bisher untersuchten Material scheinen Unterschiede zwischen kontrolliertem und malignem Wachstum im Bereich der Basalmembran und des umliegenden Bindegewebes erfaßbar zu sein. Hier finden wir häufig eine diskontinuierliche Basalmembran und keine ähnlich ausgeprägte Bindegewebszellvermehrung. Die Kenntnis der Morphologie des frühen Haarkeims würde unser Wissen über das Gebiet der Epithelzellproliferation vervollständigen und damit einen besseren Vergleich zum malignen Wachstum ermöglichen.

Nicht zuletzt waren wir aber auch gezwungen,uns mit der normalen Frühentwicklung der Haare bei der Maus zu beschäftigen, da bei diesem doch so häufig benutzten Laboratoriumstier noch keine systematischen Untersuchungen über dieses Gebiet vorliegen. Diese Lücke wurde uns besonders bewußt, da wir uns mit teratologischen Fragen beschäftigten. Sowohl mit embryotoxischen Substanzen als auch bei bestimmten genetischen Störungen gelingt es aber gerade bei der Maus, eine Störung der frühen Haarentwicklung hervorzurufen (Merker und Novak,

1971; Merker et al., 1971). Der Angriffspunkt der Störung bzw. der Fehlinformation oder der Wirkungsmechanismus dieser schädigenden Einflüsse kann aber nur dann mit genügender Sicherheit morphologisch erarbeitet werden, wenn die normalen Verhältnisse gut bekannt sind.

Wir untersuchten deshalb licht- und elektronenmikroskopisch die frühe Entwicklung des Haares bei Mäuseemryonen aus folgenden Gründen:

1. Zur Erstellung einer möglichst genauen Beschreibung der normalen Frühentwicklung und eines Zeitplanes, da solche Befunde bei dieser Spezies noch fehlen. Sie sollen dann als eine Grundlage zur Beurteilung embryotoxischer und genetischer Schäden dienen.

2. Zur morphologischen Darstellung der Mesenchym-Epithelbeziehung während der Anfangsstadien der Haarentwicklung als Voraussetzung der Diskussion der gegenseitigen Beeinflussung beider Gewebe.

3. Als Vergleich zwischen gutartigem, gerichtetem Epithelwachstum in Richtung Mesenchym und dem malignen Wachstum.

Material und Methoden

Für diese Untersuchungen wurden Mäuse eines NMRI-Inzuchtstammes verwendet, die in temperatur- und feuchtigkeitsgeregelten Räumen bei umgekehrtem Tag-Nacht-Rhythmus gehalten wurden. Die Begattung erfolgte in der Zeit zwischen 7.3o und 9.3oh. Die folgenden 24 Stunden werden als Tag null bezeichnet.

Folgende Entwicklungsstadien konnten berücksichtigt werden: Tag 14, 15, 16, 17, 18, (Embryonen in toto) für die lichtmikroskopischen Untersuchungen. Die Geburt erfolgt am Tag 19. Für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden Extremitäten von Mäuseembryonen vom Tag 16, 17, 18, und 19, Rückenhaut vom Tag 18 und Nackenhaut vom Tag 16, verwendet.
Die Fixierung erfolgte sofort nach Entnahme der Embryonen in Ammenmilch in einer modifizierten KARNOVSKI-Lösung, die aus einer 1%igen Glutaraldehydlösung, 1%igen Paraformaldehydlösung in einem 0,2M Cacodylatpuffer (pH 7,4) besteht. Die Fixierungsdauer betrug einige Stunden. Nach dem Waschen in Pufferlösung (15 Minuten) schloß sich eine Nachfixation mit einer 1%igen OsO_4-Lösung in 0,1molarem Phosphatpuffer an. Als Einbettungsmittel verwendeten wir nach Entwässerung in der Acetonreihe Micropal der Firma Parak, Berlin. Am LKB-Mikrotom wurden die Schnitte hergestellt und mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Zur Herstellung der Aufnahmen mit einer Primärvergrößerung von 1500-30.000 verwendeten wir das Siemens-Elmiskop vom Typ I und Ia mit einer Strahlenspannung von 80 kV (Blende 200/30). Die Beurteilung erfolgte auf Papierabzügen, die 3,5x nachvergrößert wurden.
Zur besseren Orientierung im Block und zur genauen Lokalisierung stellten wir vor Anfertigung der Dünnschnitte sogenannte Semidickschnitte her (1/2 bis 1 µ). Diese mit einer 1%igen wässerigen Giemsa-Lösung mit Boraxzusatz nachgefärbten Präparate waren dann im Lichtmikroskop gut zu beurteilen.

Befunde

Das elektronenmikroskopische Bild der embryonalen Epidermis

Die ektodermale Epidermis der Maus macht in dem von uns berücksichtigten Untersuchungszeitraum tiefgreifende morphologische Veränderungen durch. Da dieser Epithelverband das Ursprungsgewebe der sich entwickelnden Haaranlage ist, sollen die morphologischen Verhältnisse und ihre Umwandlung hier kurz geschildert werden:

Am Tag 14 findet sich noch in weiten Gebieten das typische embryonale Epithel: ein zweischichtiger Verband, dessen basale Schicht aus kubischen Zellen besteht, die von flachen, weit ausgebreiteten endothelzellähnlichen Zellen überlagert wird (Periderm). Zwischen den Basalzellen, bzw. zwischen Basal- und Peridermzellen klaffen zum Teil weite Interzellularräume. Sie werden überbrückt von unterschiedlich langen und breiten Fortsätzen der anliegenden Zellen. An den Berührungspunkten entstehen verschiedene Kontaktformen. Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt sind zonulae adhaerentes, kleine, unreife Desmosomen, "close contacts" und zonulae occludentes nachzuweisen. Über die morphologischen Einzelheiten dieser Kontaktstellen soll weiter unten in allen Einzelheiten berichtet werden. Der Kern ist relativ groß und enthält einen aufgelockerten und ausgedehnten Nucleolus. Die granulären und filamentären Strukturen des übrigen Karyoplasmas sind ebenfalls aufgelockert und gleichmäßig verteilt. Nur an einzelnen Stellen, besonders in der Peripherie, kommt es zu kleinen Chromatinverdichtungen.

Vom Tag 15 ab wird der Epithelverband mehrschichtig. Die Weite der Interzellularräume und die Länge der Fortsätze nehmen dabei ab. Als oberflächliche Lage bleibt aber das Periderm erhalten. Von Tag 17 an lassen sich die ersten morphologischen Zeichen einer Verhornung darstellen: die oberflächliche Schicht des vielschichtigen Epithels bilden große Keratohyalingranula. In den mehr basal liegenden Zellen sind bereits deutliche Tonofilamentbündel nachzuweisen. Bei relativ engen Interzellularräumen hat die Zahl der Desmosomen deutlich zugenommen. Die Peridermschicht wird nun abgestoßen, und es treten die ersten typischen Hornlamellen auf. Sie enthalten neben einigen Organelltrümmern vorwiegend Filamente, die in eine etwas dichtere Matrix eingebettet sind.

Das lichtmikroskopische Bild der frühen Haarentwicklung

In unseren lichtmikroskopischen Präparaten stellt sich die Haarentwicklung etwa folgendermaßen dar: am Tag 14 proliferieren die Zellen der Basalschicht und wölben sich in die Dermis hinein, begleitet von einer Mesenchymzellanhäufung an dieser Stelle. Der Haarkeim wächst am Tag 15 zum Haarzapfen aus, dessen Bild am Tag 16 ausgeprägt ist. Das Bulbuszapfenstadium ist am Tag 17 erreicht. Die der Papille gegenüberliegenden Epithelzellen bilden die Matrixzellen für das spätere Haar, wobei zunächst ein Haarkegel daraus zur Oberfläche hin wächst. Das letzte Stadium ist das des Scheidenhaares, in dem bereits eine Verhornung nachzuweisen ist. Solche Bilder lassen sich am Tag 18 darstellen. Die weiteren lichtmikroskopisch faßbaren Einzelheiten, wie etwa die Form der Zellen und ihre Anordnung, sollen hier nicht im einzelnen besprochen werden, da diese Befunde weitgehend bekannt sind.

Von Tag 14 ab sprossen laufend in umschriebenen Gebieten Haaranlagen in die Tiefe, so daß man in den späteren Embryonalstadien jeweils alle Entwicklungsstufen der Haaranlagen nebeneinander vorfindet. Es ist deshalb wenig sinnvoll die elektronenmikroskopisch faßbare Haarentwicklung streng zeitlich geordnet abzuhandeln. Günstiger scheint es, die einzelnen morphologischen Entwicklungsstadien zur Beschreibung und Einteilung zu verwenden, ohne das Alter des Embryos zu berücksichtigen.

Das elektronenmikroskopische Bild der frühen Haarentwicklung.

Da bei der lichtmikroskopischen Betrachtung der Haut von Mäuseembryonen sich klar ergab, daß nach Ingangkommen dieser Entwicklung bis zur Geburt laufend neue Haaranlagen gebildet werden, entwickelt sich eine zunehmende Vielfalt des Bildes, je älter der Embryo wird.
Kurz vor der Geburt finden wir deshalb, wie bereits beschrieben, fast fertige Haaranlagen, und solche, die gerade entstehen, nebeneinander. Im folgenden sollen deshalb unabhängig von einem Zeitfaktor die allgemeinen Prinzipien dieser Vorgänge herausgearbeitet werden. Allerdings soll nicht auf die Zellform, wie z.B. Palisadenstellung usw., eingegangen werden, da das elektronenmikroskopische Bild sehr abhängig von der Schnittrichtung und praktisch zweidimensional ist. Diese Technik eignet sich deshalb für solche Aussagen nicht besonders gut. Hier ist die Lichtmikroskopie geeigneter.
Von dem bereits weiter oben beschriebenen typischen Bild der embryonalen Epidermis mit einer basalen kubischen und einer oberflächlichen Schicht beginnt die Entwicklung, die schließlich zur Bildung einer

Haaranlage führt. Dabei laufen sowohl epitheliale als auch mesenchymale Veränderungen ab.

Epithel

Im Bereich des sich entwickelnden Haares verlängern sich zunächst die basalen Epithelzellen und werden gleichzeitig etwas schlanker. Die sonst ausgeprägten Interzellularräume nehmen an Zahl und Weite ab. Die flache Peridermschicht ist immer noch nachzuweisen. Im nächsten Stadium buchten sicht die länglichen Basalzellen in das darunterliegende Mesenchym so vor, daß etwa fünf bis zehn von ihnen an der Ausprägung dieses Buckels beteiligt sind. Inzwischen ist die typische Zweischichtung der Epidermis in diesem Bereich verloren gegangen, und zwischen die langgestreckten basalen Zellen und Peridermzellen haben sich polygonale Zellen geschoben. Auch hier sind im Vergleich mit den benachbarten Epithelverbänden die Zahl und Ausdehnung der Interzellularräume gering. Bei höherer Vergrößerung lassen sich einzelne spezifische Kontaktpunkte nachweisen. Auf weiten Strecken laufen die Zellmembranen benachbarter Zellen in einem Abstand von 2oo Å parallel nebeneinander her. An einzelnen Stellen, besonders an den Kontakten der Peridermzellen untereinander, findet man auch "close contacts" oder "tight junctions". Hier fließen die äußeren Lamellen der Membranen benachbarter Zellen unter Verlust der Interzellularräume zusammen, auch zonulae occludentes genannt, oder sie nähern sich so weit, daß ein Spalt von höchstens loo Å Breite übrigbleibt ("close contacts").
Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt lassen sich außerdem noch Kontaktpunkte nachweisen, die den sogenannten Desmosomen sehr ähnlich sind. An diesen Stellen verdichtet sich, wie auch an anderen Kontaktstellen, die Zellmembran etwas. Darüber hinaus läßt sich aber in

dem etwas erweiterten Interzellularraum (2oo Å) ein elektronendichtes Material nachweisen. Der Durchmesser dieser Kontaktstellen beträgt höchstens 1 µ . Im Laufe der weiteren Reifung der Haaranlage entwickeln sich dann typische Desmosomen (maculae adhaerentes). Sie sind charakterisiert durch eine größere Ausdehnung (bis zu 2 µ), eine Verdichtung des Interzellularspaltes, eine umschriebene Verdickung der inneren Lamelle der Zellmembran und das Einstrahlen zahlreicher Filamente in das verdichtete Cytoplasma unterhalb der Zellmembran. Daneben kommen an den Kontaktstellen zwischen den Epithelzellen noch einzelne angedeutete Verzahnungen vor.

Die Kerne enthalten vorwiegend ein aufgelockertes Karyoplasma. Nur in den Randbereichen und locker verteilt auch im Zentrum des Kerns finden sich kleine elektronendichte Chromatinplaques. Der Nucleolus dagegen hebt sich deutlich hervor. Er besteht aus verdichteten bandförmigen Zonen, die sich umeinander schlingen (nucleonemata) und zwischen denen hellere Bezirke (Nucleolus-vakuolen) lokalisiert sind. Der Nucleolus der embryonalen Haaranlage ist verglichen mit dem Nucleolus erwachsener Kerne fast riesig zu nennen. Sowohl das Karyoplasma als auch der Nucleolus bestehen bei höherer Vergrößerung aus filamentärem und granulärem Material. Im Karyoplasma überwiegen unregelmäßig verlaufende Filamente mit einer Dicke von etwa 2oo Å. In den helleren Abschnitten liegen sie einzeln und aufgelockert, in den dichten Bezirken dagegen eng gepackt. Daneben kommen granuläre Strukturen vor, deren Durchmesser ebenfalls in dieser Größenordnung liegt. Im Nucleolus ist das Bild etwas bunter. Hier finden wir unterschiedlich dicke Filamente und Granula (von 5o bis 2oo Å). Der Kern ist durch eine typische doppelte Kernmembran begrenzt,

die eine enge nukleäre Cysterne zwischen sich faßt. Poren lassen sich nachweisen.

Im Cytoplasma überwiegen freie Ribosomen, d.h. etwa 150 bis 200 Å große Granula, die meistens in Form ungeordneter Haufen, als Ketten, Kreise oder Rosetten geordnet vorkommen. Diese Ribosomengruppen werden als Polysomen bezeichnet. Sie sind in großer Zahl diffus im Cytoplasma verstreut und zeigen in ihrer Lokalisation keine besonderen Prädilektionsstellen. Daneben lassen sich Mitochondrien vom Cristatyp nachweisen. Sie sind länglich und können eine Länge von 0,2 µ und eine Breite von 0,1 µ erreichen. Ihr Gehalt an Cristae ist ebenso gering wie die Menge der Matrix. Als weiteres Zellorganell finden sich im Cytoplasma der Epithelzellen der frühen Haarkeimanlage kurze Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Sie sind vorwiegend eng gestellt und fast kontinuierlich mit Ribosomen besetzt. Ein kleiner Golgiapparat kommt vor. Er besteht aus kurzen (0,1 µ) Hohräumen, die zu dritt oder viert parallel gestapelt sind und einem Hof von Vesikeln. Als typische Lage kann die Kernnähe angegeben werden. Einzelne kleine elektronendichte Granula und Vesikeln lassen sich nachweisen.

Epithel-Bindegewebsgrenze

Die Epithel-Bindegewebsgrenze ist zu jeder Zeit der Haarentwicklung scharf begrenzt und bei niedriger elektronenmikroskopischer Vergrößerung annähernd glatt. Von Beginn der Haarentwicklung an ist eine deutliche Basalmembran zu erfassen. Es handelt sich um eine Verdichtungszone im mesenchymalen Interzellularraum, die parallel und in einem Abstand von etwa 300 Å zur basalen Epithelzellmembran verläuft. Sie hat eine Breite von etwa 200 bis 400 Å und erscheint bei geringer Vergrößerung homogen elektronendicht.

Bei höherer Auflösung stellt sich ein verfilztes Netzwerk feiner und unregelmäßig verlaufender Filamente dar, die eine Dicke von etwa 5o bis 6o Å haben. - Bei genauer Inspektion dieser Zone findet man selten einmal Stellen, an denen die geforderte Kontinuität der Basalmembran nicht nachweisbar ist. Hier kommen kleine stummelförmige Fortsätze der Epithelzellen vor, die die Basalmembran durchstoßen. Die Fortsätze sind höchstens einmal 1 µ lang, meistens kürzer und weisen eine Breite bis zu o,3 µ auf. Ein besonderes Verhalten des Epithels oder des Mesenchyms im Bereich dieser Fortsätze läßt sich nicht beobachten. Auf die äußerst seltenen Berührungen zwischen Epithel- und Mesenchymzellen soll weiter unten eingegangen werden.

Mesenchym

Außerhalb der Basalmembran, zum Mesenchym hin, finden sich in Abhängigkeit vom Alter des Embryos kollagene Strukturen. Die Haarkeime am Tag 14 sind von mesenchymalen Interzellularräumen umgeben, die noch weitgehend leer sind. Nur an einigen Stellen finden sich selten einmal einzeln, oder in Gruppen zu viert oder fünft, feine Filamente von etwa 1oo Å Durchmesser. In den nächsten Tagen trifft das proliferierende Epithel des Haarkeims bereits auf ein Mesenchym, das kollagene Fibrillen enthält. Sie liegen gebündelt (bis zu 2o Fibrillen) in einiger Entfernung vom Epithel. Dicht unterhalb der Basalmembran überwiegen dagegen Einzelfibrillen. Diese kollagenen Faserstrukturen werden bewußt als Fibrillen bezeichnet, da bei höherer Auflösung in ihnen eine Querstreifung deutlich darstellbar ist.

Ein wesentliches Charakteristikum der Entwicklung des Haarkeimes ist, wie bereits lichtmikroskopisch beschrieben wurde, die zelluläre Reaktion des Mesenchyms. Im Bereich der sich entwickelnden Epithelknospe sind die Mesenchymzellen kappenförmig dicht gelagert. Gleichzeitig nimmt die Ausdehnung der Zellen zu durch eine Vergrößerung des Zytoplasmavolumens. Da Mitosen in diesem Bereich häufig nachzuweisen sind, kann angenommen werden, daß die Zellanhäufung auch auf einer vermehrten Zellteilung beruht. Im Bereich des sich entwickelnden Haarkeims kommt es also zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der Mesenchymzellen. - Die Zellen selbst verlaufen mit ihrer Längsachse dann noch angedeutet parallel zur Epithel-Bindegewebsgrenze. Die Interzellularräume sind im Bereich der kappenförmigen Mesenchymverdichtung im Vergleich mit denen in den übrigen Mesenchymbereichen eng und ebenfalls vorwiegend parallel zur Längsachse der Zellen ausgerichtet. Das Zytoplasma der Fibroblasten enthält viele freie Ribosomen und zahlreiche Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums, daneben vereinzelt noch die übrigen anderen Zellorganellen. Die Oberfläche ist relativ glatt und nur durch undulierende Stellen oder wenige stummelförmige Fortsätze etwas unregelmäßig gestaltet. Die innerste Zellschicht dieser Mesenchymverdichtung verhält sich insofern interessant, als sie streckenweise eine sehr enge Beziehung zur subepithelialen Basalmembran des Haarkeimes herstellt. An diesen Stellen verläuft die Membran der Mesenchymzellen in einem Abstand von 2oo bis 3oo Å parallel zur Basalmembran. Da ähnliche Verhältnisse auch auf der anderen Seite, also zwischen Basalmembran und Epithel, zu finden sind, wird die Basalmembran hier durch dicht anliegende Zellen eingeschlossen. In wenigen Fällen konnte nachgewiesen werden, daß kurze, plumpe und flache Fortsätze einer Mesenchymzelle oder

einer Epithelzelle die Basalmembran durchbrechen und zwischen den beiden Zelltypen eine direkte räumliche Beziehung herstellen. Dabei geht die Kontinuität der Basalmembran verloren. Durch die geringen Durchmesser der sich berührenden Fortsätze, d.h. durch ihren geringen Krümmungsradius an der Spitze, ist eine genaue Darstellung des Kontaktverhaltens im Elektronenmikroskop nicht sicher möglich. Es scheint sich noch am ehesten um "close contacts" oder "maculae adhaerentes" zu handeln.

Zum Schluß der Befunde soll noch kurz auf die Feinstruktur von Haarkeimen eingegangen werden, die bereits eine Bindegewebspapille aufweisen.

Die Epithelzellen zeigen im Prinzip ein cytoplasmatisches Bild, das dem bisher beschriebenen weitgehend entspricht. Auch hier überwiegen die freien Polysomen. Daneben kommen noch wenige Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums, Mitochondrien, ein kleiner Golgiapparat und Vesikel bzw. Granulae vor. Ausgeprägte Fortsatzbildungen fehlen in den bindegewebsnahen Schichten. Dadurch sind weitere Interzellularräume sehr eng oder fehlen ganz. Im Zentrum der Epithelproliferation können die Interzellularräume dagegen etwas weiter sein. Die Zellkontakte entsprechen den bereits geschilderten Verhältnissen. Ein wesentliches Merkmal, das vom Beginn der Papillenbildung an auftritt, muß aber hier noch erwähnt werden: das Auftreten von einzelnen Tonofilamenten oder Filamentbündeln, die sich durch ihre Elektronendichte besonders auszeichnen.

Die Basalmembran bleibt während des ganzen Einstülpungsvorganges der Papille nachweisbar. Die einzelnen Durchbrüche einzelner plumper Fortsätze wurden schon erwähnt.

An manchen Stellen scheint im Papillenstadium zusätzlich noch eine Auflockerung vorzukommen, so daß hier die Darstellung sehr schwierig ist, Auch die Morphologie der Bindegewebszellen in der Papille hat sich gegenüber den Verhältnissen in der kappenförmigen Bindegewebszone nicht wesentlich verändert. Die Packungsdichte hat aber noch mehr zugenommen. Jetzt sind fast keine Interzellularräume mehr nachweisbar und damit auch keine extrazellulären Strukturen, wie z.B. kollagene Fibrillen. Die Membranen benachbarter Zellen verlaufen auf langen Strecken parallel zueinander in einem Abstand von 2oo Å. Stellenweise nähern sich die Membranen sogar noch mehr (unter 1oo Å) und bilden damit "close contacts". Einzelne zonulae occludentes (tight junction) können vermutet werden.

Diskussion

Die ausgewerteten elektronenmikroskopischen Bilder ergeben zusammen mit den bisher schon bekannten lichtmikroskopischen Befunden einen Beginn der normalen Haarentwicklung bei diesem im Labor häufig benutzten Nagetier um den 14. Tag. Von diesem Zeitpunkt an entstehen während des intrauterinen Aufenthaltes dauernd neue Haaranlagen, so daß ständig nebeneinander alle Entwicklungsphasen nachgewiesen werden können. Die Tatsachen müssen bei der Deutung von teratogenen oder embryotoxischen Effekten,die auch am Haarsystem angreifen, berücksichtigt werden. Es wird unmöglich sein, mit einer einmaligen Dosis bzw. durch nur kurzzeitig einwirkende Substanzen die Haarentwicklung deutlich faßbar zu hemmen. Andere Verhältnisse herrschen bei den Tieren, die durch einen genetischen Schaden "haarlos" bleiben (Jacobson, 1966). Die genetische Information, die für die Realisation eines wichtigen Schrittes während dieser Vorgänge Voraussetzung ist, fehlt dabei dauernd. Wann auch immer eine Haaranlage entsteht, wird sie deshalb bei diesen Tieren zu einem Punkt kommen, von dem aus ein weiteres Fortschreiten nicht mehr möglich ist. Bei den Tieren dagegen, die exogenen Schädigungen ausgesetzt sind, ist eine normale Haarentwicklung nach Wegfall der störenden Einflüsse und sogar ein Nachholen verzögerter Schritte möglich. Ausnahmen von dieser Regel sind aber möglich. Die Ausbildung des Haarkleides kann nämlich trotz einmaliger Applikation bzw. kurzdauernder Einwirkung dann völlig unterbunden werden,wenn eine Schädigung vor Beginn der Haarentwicklung die beteiligten Gewebe - ektodermales Epithel und Mesenchym - so verändert, daß eine Weiterdifferenzierung unterbleibt. Nach den hier vorgelegten morphologischen Befunden entsteht eine Haaranlage nur auf dem Boden 1. eines Epithels, das 1-4 basale Zellschichten und eine oberflächliche Peridermschicht

besitzt, und 2. eines Mesenchyms, das in der Lage ist, mit einer Hypertrophie und Hyperplasie zu reagieren. Eine derartige Störung konnte bisher nur bei einer Beeinflussung des Epithels mit 6-Aminonicotinamid (6-AN) wahrscheinlich gemacht werden (Neubert et al, 1971; Merker et al., 1971; Merker and Novak, 1971). Diese Substanz hemmt u.a. die 6-phospho-Glukonat-Dehydrogenase und damit den Pentosephosphatzyklus (Herken und Lange, 1969). Ektodermale Abkömmlinge sind gegen 6-AN besonders empfindlich. Es kommt zu einer vorübergehenden Hemmung der Protein-, Lipid- und Nucleinsäuresynthese (Barrach und Köhler, 197o), zu einer Mitosehemmung und zu einer langdauernden Differenzierungshemmung im Epithel (Merker, persönliche Mitteilungen). Teilweise bleibt das Epithel nur einschichtig und ist deshalb zur Proliferation und Ausbildung einer Haaranlage nicht fähig. Eine deutliche Störung der Haarentwicklung ist die Folge. Allerdings ist über solche Störungen, die durch teratogene und embryotoxische Einflüsse ausgelöst werden nur wenig bekannt. Das beruht wesentlich auf den Methoden, die zur Erfassung dieser Wirkungen benutzt werden. Zumeist wird nur eine makroskopische Beurteilung, das Aufhellungsverfahren und die Wilson'sche Schnittmethode (für die Lupenbetrachtung) zur Beurteilung verwendet. Das sind aber Techniken, die histologische Veränderungen nicht erfassen lassen. Für die Beurteilung der Haarentwicklung ist darüber hinaus noch der Zeitpunkt der Untersuchung außerordentlich wichtig. Die Gewinnung und Untersuchung der Foeten erfolgt meistens kurz vor der Geburt. Zu dieser Zeit sind aber nur die Tasthaare im Bereich der Schnauze (Noack, 1972) und rein äußerlich beurteilbar. Die morphologischen Methoden zur Erfassung teratogener Effekte sind also sicher noch verbesserungsfähig, allerdings nur wenig geeignet für solche Untersuchungen, da sie sich über lange Zeiträume erstrecken - wenn man von besonders gelagerten Fällen (6-AN) absieht. Entwicklungsvorgänge,

die innerhalb eines engen und genau definierten Zeitraumes ablaufen, versprechen ein feineres Indiz für embryotoxische Effekte zu sein.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der frühen Haarentwicklung muß - wie in der Einleitung bereits aufgeführt - auf einige bisher strittige Fragen eingegangen werden. Zunächst bleibt aber vom rein morphologischen Standpunkt aus zu klären, inwieweit sich die Zellen der Haaranlage von denen des übrigen Epithels unterscheiden oder - anders ausgedrückt - ob es eine spezielle Morphologie der Epithelproliferation gibt. Dabei muß davon ausgegangen werden, daß das eigentliche Epithel an der Oberfläche des Embryos sicher bereits weiter differenziert ist als das der Haaranlage. Dieser oberflächliche Zellverband muß sehr früh nach außen, d.h. zur Aminionflüssigkeit hin abdichten, muß kurze Volumenschwankungen ausgleichen und muß später auch schon mechanischen Einwirkungen widerstehen können (Stein, 197o; Bonneville, 1968). Diese Funktionen beruhen wesentlich auf einer Differenzierung der Zellmembran. Es entwickeln sich "close contacts" und zonulae occludentes, die die Interzellularspalten abdichten, Verzahnungen und weite Interzellularräume, die das Abfangen von Volumenschwankungen ermöglichen und Desmosomen, die die Adhäsion der Zellen untereinander vermitteln. Diese Vielfalt des Kontaktverhaltens findet sich im eigentlichen Epithelspross nicht. Hier überwiegen die 2oo Å breiten Interzellularspalten,und nur einige "close contacts" sind zu finden. Die Zahl der Zellorganellen in beiden Epithelregionen ist gering. Nur freie Ribosomen kommen in großer Menge vor. Man kann jedoch morphologisch nicht entscheiden, welche Proteine an diesen Ribosomen gebildet werden - ob Proteine für die Differenzierung oder für die Proliferation (Birbeck and Mercer, 1961). Da aber für die schnelle Folge der Zellteilungen viele Proteine benötigt

werden finden sich in solchen proliferierenden Zellen eine große Zahl von Ribosomen. Diese Befunde, die geringe Zahl und wenig charakteristische Form der übrigen Zellorganellen und das wenig differenzierte Oberflächenverhalten der Zellen machen die eigentlichen morphologischen Kennzeichen proliferierender Zellen aus (Merker, 1964).

Bei der Diskussion der zapfenförmigen, gerichteten bzw. kontrollierten Epithelproliferation muß auch auf das Verhalten der Basalmembran eingegangen werden. Die Basalmembran hat zweifellos stabile mechanische Eigenschaften (v. Bruchhausen und Merker, 1967; Vollrath, 1968). Der sich schnell vergrößernde Epithelverband kann sie nicht dehnen, höchstens zerreißen. In allen untersuchten Stadien ist aber die Basalmembran als kontinuierliche Schicht nachzuweisen. Es muß deshalb angenommen werden, daß Basalmembranmaterial dauernd neugebildet wird und durch Einbau mit dem Epithelwachstum Schritt hält (Busch, 1969). Die Basalmembran besteht u.a. aus größeren Mengen Kollagen in gering aggregierter Form und Glykoproteinen (v. Bruchhausen und Merker, 1965, 1967; Kefalides, 1968; Lee et al., 1969; Speidel and Lazarow, 1963). Beide Substanzen können in den Mesenchymzellen synthetisiert und von hier aus auch sezerniert werden. Neuerdings mehren sich aber die Hinweise, daß auch die ektodermalen Epithelzellen in der Lage sind, diese Substanzen zu bilden (Bär, 1971; Cohen and Hay, 1971). Man muß deshalb unterstellen, daß beide Gewebe am Aufbau der Basalmembran beteiligt sind. Diese Funktion hat aber eine gewisse Differenzierungshöhe des Epithels zur Voraussetzung. Es ist deshalb auf der Grundlage dieser Vorstellung erklärbar, daß bei geringer oder falscher Differenzierung, wie z.B. bei malignem Wachstum, die epitheliale Beteiligung wegfällt und damit der Neubildungsprozeß insuffizient wird. Ein Unterschied zwischen normalem und malignem Epithelwachstum ist deshalb das Verhalten der Basal-

membran (Busch, 1969; Frei, 1962).

In der Umgebung epithelialer Tumoren fehlt auf weiten Abschnitten diese mesenchymale Verdichtungszone. - Die starke Vergrößerung des proliferierenden Epithelzapfens während der Frühstadien der Haarentwicklung macht aber auch die ausgeprägte Beteiligung und Aktivität des anderen Gewebes - des Mesenchyms - notwendig. Mit großer Wahrscheinlichkeit müssen die Mesenchymzellen ebenfalls Basalmembranmaterial zur Verfügung stellen. Die Vermehrung, Vergrößerung dieser Zellen und die Vermehrung ihrer Organellen, besonders des rauhen endoplasmatischen Retikulums, können deshalb mit dieser Aufgabe in Verbindung gebracht werden.

Darüber hinaus lassen sich aber noch andere Funktionen der hypertrophierten und hyperplastischen Mesenchymzellen im Bereich der wachsenden Haaranlage diskutieren. Hier ist zunächst das Problem der Induktion zu nennen. Zweifellos beeinflussen sich Epithel und Mesenchym bei vielen morphogenetischen Vorgängen induzierend. Besonders bei der Entwicklung der Haut und Hautanhangsgebilde sind diese wechselseitigen Induktionen bekannt (Lit. siehe Mercer, 1961 und Schweichel, 1972). Um zu dem Zeitplan der Induktion speziell während der Haarentwicklung Stellung nehmen zu können, muß entschieden werden, welches Gewebe zuerst mit Proliferation reagiert - Epithel oder Mesenchym. Die Entscheidung ist aber nach unseren Erfahrungen morphologisch nicht sicher zu treffen. Dazu sind die Zeitverhältnisse (z.B. das Alter der Schwangerschaft) und die Methoden noch zu unsicher. Es ist vielleicht berechtigt, auf dieser Basis von einer gleichzeitigen Reaktion zu sprechen. Das würde - funktionell betrachtet - eine gegenseitige Induktion bedeuten.

Wenn man annimmt, daß Induktion die Synthese und Sekretion eines induzierenden Stoffes und den Transport zum Wirkungsort bedeutet (Tiedemann, 1971), so könnte die Zunahme derjenigen Organellen in den Mesenchymzellen, die mit der Synthese und Sekretion befaßt sind, ein morphologisches Substrat der Induktion bedeuten. Die aktiven Mesenchymzellen in der Umgebung der Haaranlage müssen aber neben der bisher diskutierten möglichen Aufgaben-Synthese von Basalmembranmaterial und/oder einer Induktionssubstanz noch eine andere Aufgabe durchführen: die Vorbereitung und Erleichterung des epithelialen Eindringens in das Mesenchym. Die Lösung dieses Problems kann auf verschiedene Weise erfolgen. Einmal wirken die Mesenchymverdichtungen als Platzhaltergewebe für das vordringende Epithel. Dann wäre es aber auch möglich, daß lytische Enzyme gebildet werden, z.B. Hyaluronidase, die das subepitheliale Mesenchym auflockern. Über dieses Problem ist aber noch sehr wenig bekannt (Lit. siehe Busch, 1969).
Bei der Besprechung der Morphologie der Induktion wird immer wieder das Problem diskutiert, ob der induzierende Stoff über längere Strecken wirksam werden kann oder ob ein mehr direkter Kontakt notwendig ist (Lit. siehe Cohen and Hay, 1971; Grobstein, 1967).
Während der überwiegenden Zeit und nur mit wenigen Ausnahmen berühren sich Epithel- und Bindegewebszellen nicht direkt. Es ist im Gegenteil noch eine Basalmembran zwischengeschaltet. Diese morphologischen Verhältnisse sprechen aber nicht gegen das Ablaufen induzierender Vorgänge zwischen beiden Geweben. Auch in der Gewebekultur konnten Induktionswirkungen durch Filtermembranen hindruch bewiesen werden (Grobstein, 1955). Es ist deshalb wenig wahrscheinlich, daß die kurzen Fortsätze im Bereich der Papille, die die Basalmembran durchbrechen, eine Bedeutung bei Induktionsprozessen haben.

Zusammenfassung

Es wurde licht- und elektronenmikroskopisch die Frühentwicklung der Haare bei der embryonalen Maus eines NMR-I-Inzuchtstammes untersucht. Hierzu verwendeten wir die Rückenhaut von 14, 15, 16, 17, und 18 Tage alten Embryonen. Lichtmikroskopisch kamen wir zu folgenden Ergebnissen: Am Tag 14 beginnt die Haarentwicklung begleitet von einer Mesenchymzellanhäufung an dieser Stelle. Der Haarkeim wächst am Tag 15 zum Zapfen aus, dessen Bild am Tag 16 ausgeprägt ist. Das Bulbuszapfenstadium ist dann am Tag 17 erreicht. Die der Papille gegenüberliegenden Epithelzellen bilden die Matrixzellen für das spätere Haar, wobei zunächst ein Haarkegel daraus zur Oberfläche hin wächst. Das letzte Stadium ist das des Scheidenhaares, in dem bereits eine Verhornung nachzuweisen und am Tag 18 anzutreffen ist.

Die elektronenmikroskopische Betrachtung ergibt von den Frühstadien der Haarentwicklung folgendes Bild: Die epithelialen Vorgänge sind durch zahlreiche Veränderungen im Kontaktverhalten und in der qualitativen und quantitativen Feinstruktur der Organellen charakterisiert. Die Epithel-Bindegewebsgrenze ist zu jeder Zeit der Haarentwicklung scharf begrenzt, eine deutliche Basalmembranbildung ist bereits zu Beginn der Entwicklung zu erfassen. Selten sind Stellen, an denen die geforderte Kontinuität nicht nachweisbar ist, weil hier stummelförmige Fortsätze der Epithelzellen die Basalmembran durchbrechen. Das Mesenchym macht weitreichende Veränderungen durch. Im Bereich des sich entwickelnden Haarkeims kommt es zu einer Hypertrophie und Hyperplasie der Mesenchymzellen. Die Interzellularräume sind im Gegensatz zu ihrer Umgebung eng. Auffällig sind zahlreiche Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Die innere Zellfläche verhält sich insofern interessant, als sie eine enge

Beziehung zur subepithelialen Basalmembran des Haarkeims herstellt. Ähnliche Verhältnisse sind auf der anderen Seite zwischen Basalmembran und Epithel zu finden. In seltenen Fällen konnten kurze, plumpe Fortsätze der Epithel- oder Mesenchymzelle, die die Basalmembran durchbrechen und somit eine direkte räumliche Beziehung herstellt, unter Kontinuitätsverlust der Basalmembran nachgewiesen werden.

Diskutiert wurden:

1. die Morphologie der induzierenden Wechselbeziehung zwischen Mesenchym und Epithel,

2. ein gerichtetes Epithelwachstum in das Bindegewebe als Vergleich zu dem Wachstum maligner Tumoren und

3. die systematische Entwicklung der Frühentwicklung der Haare bei der embryonalen Maus, als häufig benutztem Laboratoriumstier als Grundlage der Untersuchung für embryotoxische und genetische Störungen.

Literatur

Auber, L. — The anatomy of follicles producing wool-fibres, with special reference to keratinization. Trans.Roy.Soc.Edinb. 62, 191-254, 1950.

Bär, T. — Über die Morphogenese der kapillären Basalmembran während der Gefäßentwicklung im Cerebralcortex der Ratte. Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin, 1971.

Baldus, A. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die frühesten Differenzierungsphasen der Zahnleiste bei der Ratte. Inaugural-Dissertation an der Med. Fakultät der Freien Universität Berlin, 1969.

Bargmann, W. — Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961.

Barrach, H.J. und Köhler, E. — Biochemical Studies on the Embryotoxic Action of 6-Aminonicotinamide. Ae P. 266-299, 1970.

Bell, M. — The differentiation of hair follicles and hairs in organ culture. Advances in biology of skin. Vol. 9. Eds. Montagna, W. and Dobson, R.L., 61-81, 1962.

Birbeck, M.S.C. and Mercer, E.H. — The electron microscopy of the human hair follicle. I. Introduction and the hair cortex. II. The hair cuticle. III. The inner root sheath and trichohyaline. J.biophys.biochem.Cytol 3, 203-230, 1957.

Birbeck, M.S.C. and Mercer, E.H.	Cell membranes and morphogenesis. Nature 178, 985-986, 1956.
Bonneville, M.A.	Observations on epidermal differentiation in the fetal rat. Am. J. Anat. 123, 147-164, 1968.
Braun-Falco, O.	The histochemestry of the hair follicle. In the Biology of Hair Growth, 65-9o. Eds. W. Montagna and R.A. Ellis. Academic Press,New York 1969.
Breathnach, A.S. and Smith, J.	Fine structure of the early hair-germ and dermal papilla in the human foetus. J. Anat. 1o2, 511-526, 1968.
v. Bruchhausen, F. und Merker, H.J.	Gewinnung und morphologische Charakterisierung einer Basalmembranfraktion aus der Nierenrinde der Ratte. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmak. 251, 1-12, 1965.
v. Bruchhausen, F. und Merker, H.J.	Morphologischer und chemischer Aufbau isolierter Basalmembranen aus der Nierenrinde der Ratte. Histochemie 8, 9o-1o8, 1967.
Busch, W.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Tumor-Bindegewebsgrenze beim Mammacarcinom der Frau. Virchows Arch. Abt. A. 346, 15-28, 1969.
Busch, W. und Merker, H.J.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Mammacarcinomen. Virchows Arch. Abt. A Path.Anat. 344, 356-371, 1967 .
Busch, W.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen an bestrahlten Mammacarcinomen der Frau. Zschr. f. Geburtshilfe und Gynäkologie 173. Band,3. Heft, 25o-265, 197o.
Butcher, E.O.	The specifity of the hair papilla in the rat. Anat.Rec. 151/3, 231-237, 1965.

Charles, A. — Electron microscope observations of hardening in the hair follicle. Expl. Cell Res. 18, 138-149, 1959.

Chase, H.B. and Montagna, W. — Relation of hair proliferation to damage induced in the mouse skin. Proc.Soc. for Exp.Biol. and Med. 76, 35-37, 1952.

Cohen, A.M. and Hay, E.D. — Secretion of collagen by embryonic neuroepithelium at the time of spinal cord-somite interaction. Develop.Biol. 26, 578-605, 1971.

De Simone-Santoro, I. and Santoro, A. — Ultrastructure research on the organisation of the feather bud and germ in the chick embryo. Bollettino della societa italiana di biologia sperimentale 45, 1303-1305, 1969.

Dodson, J.W. — The differentiation of epidermis I. The interrelationship of epidermis and dermis in embryonic skin. J. Embryol.exp.Morphol. 18, 389-400, 1967a.

Dodson, J.W. — The differentiation of epidermis II. Alternative pathways of differentiation of embryonic chick epidermis in organ culture. J. Embryol.exp.Morphol. 17, 107-117, 1967b.

Ede, D.A. and Hinchliffe, J.R. and Mees, H.C. — Feather morphogenesis and feather pattern in normal and talpid mutant chick embryos. J. Embryol.exp.Morphol. 25, 65-1971.

Frei, J.V. — The fine structure of the basement membrane in epidermal tumors. J. Cell Biol. 15, 335-342, 1962.

Grobstein, C. — Tissueinteraction in morphogenesis of mouse embryonic rudiments in vitro. Aspects of Synthesis and Order in Growth. Ed. D. Rudwick. 233-256. Princeton Univ. Press, Princeton/ New Jersey 1955.

Grobstein, C. Mechanisms of organogenetic tissue interaction. Nat.Can.Inst. Monogr. 26, 279-299, 1967.

Gruneberg, H. The development of some external features in mouse embryos. J. Hered., XXXIV, 89, 1943.

Happey, F. and Johnson, A.G. Some electron microscope observations on hardening in the human hair follicle. J. Ultrastructure Res. 7, 316-327, 1962.

Hardy, Margaret H. The development of pelage hairs and vibrissae from skin in tissue culture. Ann. N.Y. Acad.Sci. 53, 546, 1951.

Hardy, Margaret H. The differentiation of hair follicles and hairs in organ culture. Advances in Biology of the Skin. Vol.9, 35. Eds. Montagna,W. and Dobson, R.L., Pergamon Press, Oxford 1969.

Hashimoto, K. The ultrastructure of the skin of human embryos. IV.Formation of the intradermal hair canal. Dermatologica 141,49-54, 197o.

Hashimoto, K., Gross, B. Lever The ultrastructure of the skin of human embryos. IV.The epidermis. J. Invest.Dermatol. 47, 317-335, 1966.

Hashimoto, K. The ultrastructure of the skin of human embryos. VII. Formation of the hair cone and intraepidermal hair canal. Arch.klin.exp.Derm. 238, 333-345, 197o.

Herken, H., Lange, K., Kolbe, H. Brain Disorders Induc by Pharmacological Blockade of the Pentose Phosphate Pathway. DBRC 36, 93, 1969.

Horstmann, E. Die Haut. Handbuch der mikr. Anat. des Menschen. Ed. von Möllendorff. III/3, 488-62o, 1957.

Jacobson, C.M. — A comparative study of the mechanisms by which x-irridiation and genetic mutation cause loss of vibrissae of embryo mice. J. Embryol.exp.Morphol. 16, 369, 1966.

Kallmann, F. and Grobstein, C. — Source of collagen at empitheliomesenchymal interfaces during inductive interaction. Develop.Biol. 11, 169.

Kefalides, N.A. — Isolation and characterization of alveolar basement membrane. Clin.Res. 14, 444-449, 1966.

Kint, A. — Le follicule pileux. Étude au microscope électronique. Annls Derm.Syph. 94, 19-3o, 1967.

Klöppel, I. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Beginn der Basalmembran und Fibrillenbildung im Interzellularraum früher Hühnerembryonen. Dissertation an der Freien Universität Berlin, 1969.

Kollar, E.J. — An in vitro study of hair and vibrissae development in embryonic mouse skin. J. Invest.Dermatol. 46, 254-262, 1966.

Kollar, E.J. — The induction of hair follicles by embryonic dermal papillae. J. of Invest.Dermatol. 55, 374-197o.

Lee, P.A., Blasey, K., Goldstein, I., Pierce, G.B. — Basement membrane: Carbohydrates x-ray diffraction. Exp.Molecu.Pathol. 1o, 323-33o, 1969.

Lyne, A.G. and Short, B.F. — Biology of Skin and Hair Growth. Angus Robertson, Sydney 1966.

Matoltsy, A.G. — Mechanism of Keratinization. Fundamentals of Keratinization. Eds. Butcher, E.O. and Sognnaes, R.F., 1-25. American Association for the Advancement of Science, Washington D.C. 1962.

Maurer, F. — Hautsinnesorgane, Feder- und Haaranlagen, und deren gegenseitige Beziehungen. Ein Beitrag zur Phylogenie der Säugetierhaare. Morphol.Jahrb. 18, 717-804, 1892.

Montagna, W. — The Structure and Function of Skin. 2nd edition. Academic Press, New York and London 1962.

Montagna, W. — The Structure and Function of Skin. 2nd edition. Academic Press, New York 1962.

Montagna, W. and Ellis, R.A. — The Biology of Hair Growth. Academic Press, New York 1958.

Mercer, E.H. — Keratin and Keratinization. Pergamon Press, New York 1961.

Merker, H.J., Nowack, L., Zimmermann, B. — Electron Microscopic Studies of the Effect of 6-Aminonicotinamide on the Mammilian Embryos. Ae.P. 266, 401, 1970.

Merker, H.J. und Nowack, L. — Störungen der Zahnentwicklung bei Rattenembryonen nach Gaben von 6-Aminonicotinamid. Experentia in Press.

Neubert, D. — Biochemical Aspects of Teratology. Advances in the Biosciences 6. Pergamon Press, Vieweg 1970.

Noack, W. und Schweichel, J.-U. — Elektronenmikroskopische Untersuchung des mesenchymwärts gerichteten Epithelwachstums während der frühen Entwicklung von Vibrissae bei Rattenembryonen. Verhandl.Anat.Ges., 297-307, 1971 im Druck.

Parakkal, P.F. and Matoltsy, A.G. — A study of the differentiation products of the hair follicle cells with the electron microscope. J. Invest.Dermatol. 42, 23-34, 1964.

Parakkal, P.F. and Matoltsy, A.G. — A study of the differentiation products of the hair follicle cells with the electron microscope. J. Invest.Dermatol. 43, 23-36, 1964.

Parakkal, P.F. — The fine structure of the dermal papilla of the guinea pig hair follicle. J. Ultrastructure Res. 14, 133-142, 1966.

Parakkal, P.F. — The fine structure of anagen hair follicle of the mouse. Advances of Skin. Ed. W. Montagna. Pergamon Press, New York

Pinkus, F. — The development of the integument. Manual of Human Embryology. Vol.I, 243-291. Eds. Keibel and Mall. Lippincott, Philadelphia 1910.

Pinkus, F. — Die normale Anatomie der Haut. Jadassohn's Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Vol. 1, Part I, 1-378. Springer, Berlin 1927.

Pinkus, H. — Embryology of hair. The Biology of Hair Growth, 1-32. Eds. W. Montagna and R.A. Ellis. Academic Press, New York 1958.

Puccinelli, V.A., Caputo, T., Ceccarelli, B. — The structure of the human hair follicle and hair shaft. An electron microscope study. G. ital.Derm.Sif. 108, 1-46, 1967.

Rhodon, J.A.G. and Reith, E.J. — Ultrastructure of keratin in oral mucosa,skin, esophagus, claw and hair. Fundamentals of keratinisation,61-94. Eds. E.O. Butcher and R.F. Sognaes. Am.Assoc.Advance Sci., Washington D.C. 1962.

Robins, E.J. and Breathnach, A.S. — The fine structure of the human foetal hair follicle at hair-peg and early bulbous-peg stages of development. J. Anat. 104, 553-569, 1969.

Rogers, G.E. — Electron microscope observations on the glassy layer of hair follicle. Exp. Cell Res. 13, 521, 1957.

Rogers, G.E. and Clarke, R.M. — Keratin protofilaments and ribosomes from hair follicles. Nature 205/4966, 77-78, Illus. 3, London 1965.

Roth, S.I. and Clark, W.H. Jr. — Ultrastructural evidence related to the mechanism of keratin synthesis. The Epidermis, 3o3-337. Eds.W. Montagna and W.C. Lobitz,Jr. Academic Press, New York 1964.

Roth, S.I. and Helwig, E.B. — The cytology of the dermal papilla, the bulb and the root sheath of the mouse hair. J. Ultrastruct.Res. 11, 33-51, 1964.

Roth, S.I. — Hair and nail. Ultrastructure of Normal and Abnormal Skin, 1o5-131. Ed. A.S. Zelickson. Henry Kimpton, London 1967.

Saunders, J.W. Jr., Fallon, J.F. — Cell death in morphogenesis. Major Problems in Developmental Biology, 289-314. Ed. M. Locke. Academic Press, New York 1966.

Schweichel, J.U. — Das elektronenmikroskopische Bild des Abbaues der epithelialen Scheitelleiste während der Extremitätenentwicklung bei Rattenfeten. Z.Anat.Entwickl.Gesch. 136, 192-2o3, 1972. Springer Verlag 1972.

Speidel, E. and Lazarow, A. — Diabetes 12, 355, 1963. Chemical composition of globular basement membrane.

Stein, W. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Entwicklung der Epidermis bei Rattenembryonen. Inaugural-Dissertation an der Med. Fakultät der Freien Universität Berlin, 197o.

Stöhr, P. — Entwicklungsgeschichte des menschlichen Wollhaares. Anat. Hefte Abt. 1, 23, 1-66, 19o3-19o4.

Tiedemann, H. — Induction and cell interaction in embryonic development. Advances in the biosciences 6. Pergamon Press. 477-494. Ed. G. Raspé. Vieweg, Oxford und Braunschweig 1971.

Vollrath, L. — Über Bau und Funktionen von Basalmembranen. Dtsch.Med.Wschr. 93, 36o-365, 1968.

Wessels, N.K. and Roessner, K.D. — Nonproliferation in dermal condensations of mouse vibrissae and pelage hairs. Develop.biol. 12/3, 419-433, 1965.

Winter, V. — Studies by fluorescence microscopy of the human embryonal skin. I. The development of the human hair. Dermatologica 136/1, 29-34, Basel 1968.

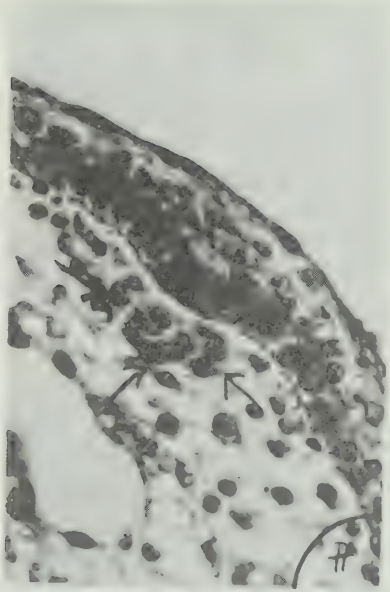
Zimny, F. — Die normale Zahnentwicklung bei der Ratte des Stammes FW 68 bis zur Geburt. Inaugural-Dissertation an der Med. Fakultät der Freien Universität Berlin, 197o.

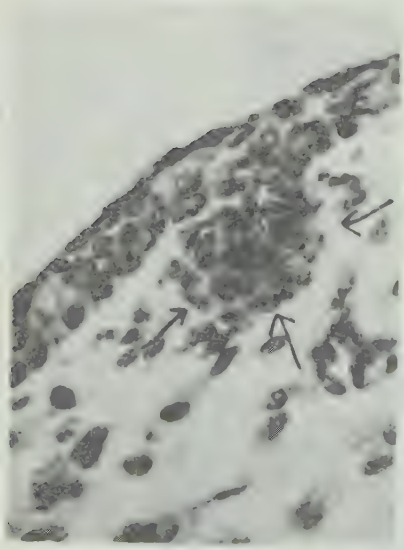
Abb. 1

A Paraffinschnitt, H.-E. gefärbt aus der Rückenhaut eines Mäuseembryos Tag 15 mit einem Haarkeim (✱) und Mesenchymverdichtung (⟶). E=Ektoderm.

B Paraffinschnitt, H.-E. gefärbt aus der Rückenhaut eines Mäuseembryos Tag 15 mit einem Haarzapfen (✱) und Mesenchymverdichtung (⟶). E=Ektoderm.

C Paraffinschnitt eines Haarzapfens aus der Kopfhaut eines Mäuseembryos Tag 15. E=Ektoderm (⟶) = Mesenchymverdichtung.





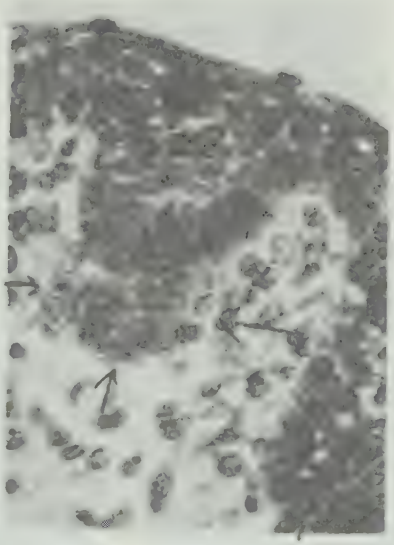


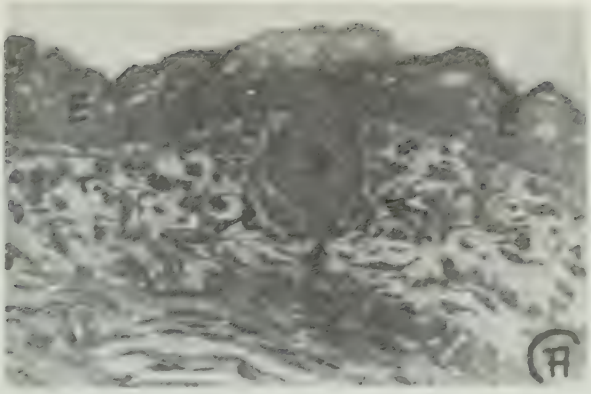
Abb. 2

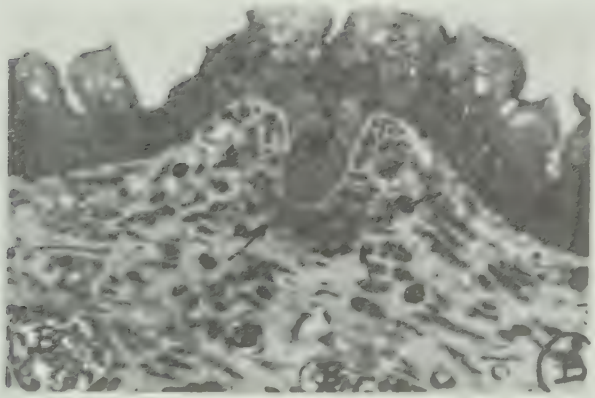
A Semidickschnitt (Micropal-Einbettung, Giemsa-Färbung) der Nackenhaut eines Mäuseembryos Tag 16 mit einem Haarzapfen (✱) und Mesenchymverdichtung (→). E=Ektoderm.

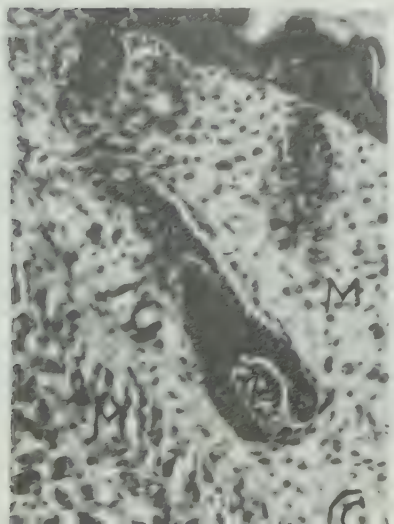
B Semidickschnitt (Micropal-Einbettung, Giemsa-Färbung) der Extremitätenhaut eines Mäuseembryos Tag 17 mit einem Haarzapfen (✱) und Mesenchymverdichtung (→). E=Ektoderm, B=Blutgefäße.

C Paraffinschnitt, H.-E. gefärbt aus der Rückenhaut eines Mäuseembryos Tag 18 mit Haarkegel (→). E=Ektoderm, P=Papille, M=Mesenchym.

D Semidickschnitt (Micropal-Einbettung, Giemsa-Färbung durch den unteren Teil eines Bulbuszapfens aus der Rückenhaut eines Mäuseembryos Tag 18. P=Papille, E=Epithelanteil, EK=Ektoderm, M=Mesoderm.


E
A


B


M
M
C

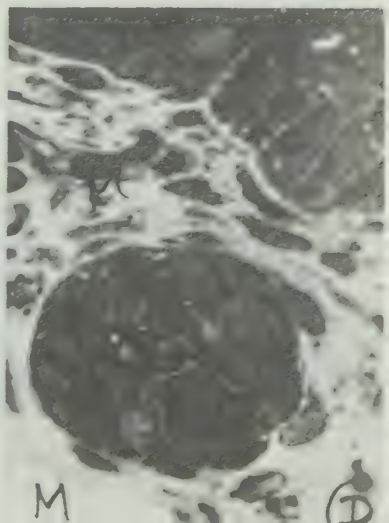

M
D

Abb. 3

Rückenhaut eines Mäuseembryos vom Tag 18
mit voll ausgebildeter Verhornung (K),
deutlich ausgeprägten Keratohyalingranula (X)
und verklumpten Tonofilamentbündeln (⟶).
N=Nucleus, Nu=Nucleolus.
Vergrößerung 1:1o.5oo

N
N
N
N
N
μ

Abb. 4

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18.
Übersichtsbild der Spitze einer Haaranlage
mit dicht gepackten, plumpen Mesenchymzellen (M)
in der Umgebung, die zahlreichen Hohlräume des
rauhen ER enthalten (x). Um den Epithelzapfen
deutliche Basalmembran (⟶).
E=Epithelzellkerne, I=Mesenchymales Interstitium.
Vergößerung 1:1o.5oo

μ
I
M
M
M
E
E
E
I

Abb. 5

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18.
Epithelzapfen einer Haaranlage mit dicht-
gepackten Epithelzellen (E) und einer
Mesenchymzellkappe (M), deutlich ausge-
prägte Basalmembran (⟶).
I=Mesenchymaler Interzellularraum.
Vergrößerung 1:1o.5oo

I
I
I
M
M
M
E
E
E
E
E
E
E

Abb. 6

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18.
Epithelzapfen einer Haaranlage mit dichtgepackten Epithelzellen (E) und einer Mesenchymzellkappe (M), deutlich ausgeprägte Basalmembran (⟶).
I=Mesenchymaler Interzellularraum.
Vergrößerung 1:1o.5oo

E
E
E
E
E
E
M
M
M
I
I

Abb. 7

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18. Epithelzapfen einer Haaranlage. In den Epithelzellen (E) bereits Tonofilamentbündel (⟶) und Desmosomen (O). Zum Mesenchym (M) hin deutliche Abgrenzung durch eine Basalmembran (⟶).
O=freie Polysomen, Mi=Mitochondrien, Zm=Zellmembran, I=Mesenchymaler Interzellularraum.
Vergrößerung 1:28.ooo

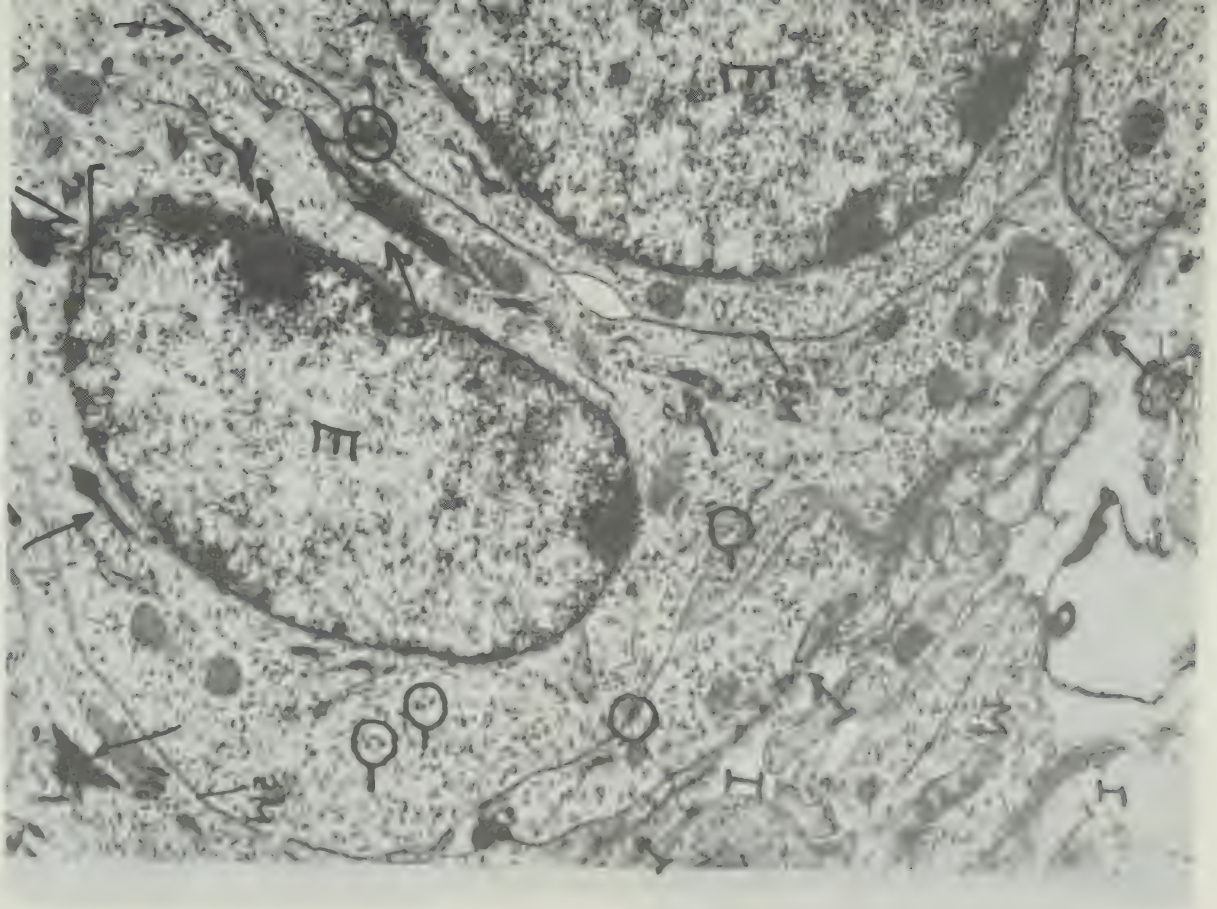


Abb. 8

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 15.
Epithelzapfen der Haaranlage, abgegrenzt durch eine zarte Basalmembran (→), die durch einen Fortsatz durchbrochen wird (*).
E=Epithelzellkerne, MI=Mesenchymaler Interzellularraum, EI=Epithelialer Interzellularraum.
Vergrößerung 1:17.5oo

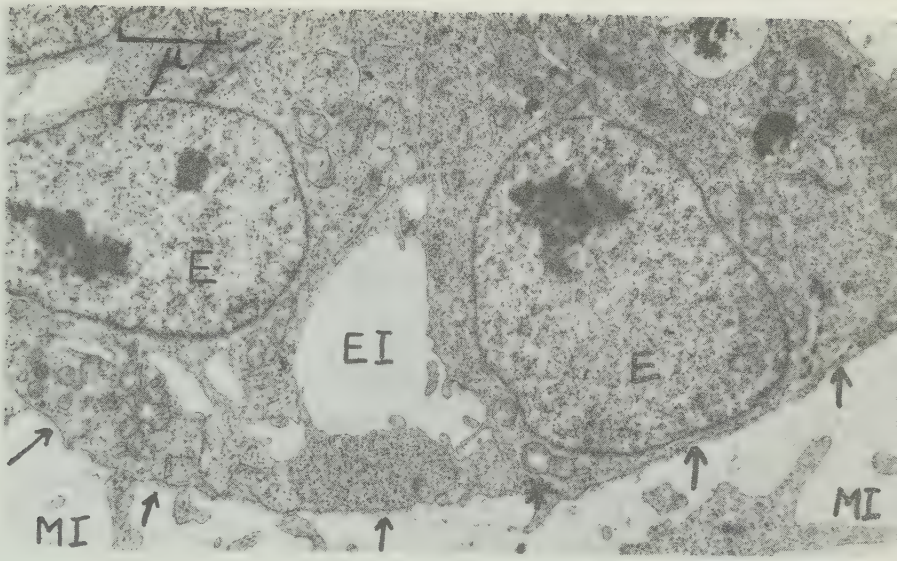

μ
E
EI
E
MI
MI

Abb. 9

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18.
Haaranlage mit plumper Mesenchymzelle (M)
an der Spitze der Epithelproliferation.
In den organellreichen Mesenchymzellen
zahlreiche Hohlräume des rauhen ER (x),
Mitochondrien (Mi). In den Epithelzellen (E)
vorwiegend freie Ribosomen (O) und
Mitochondrien. Deutliche Abgrenzung durch
eine Basalmembran (⟶) mit einstrahlenden
kollagenen Filamenten.
Vergrößerung 1:28.ooo

M
M
Mi
Mi
Mi
Mi
Mi
Mi
Mi
E
E
X
X
X
X

Abb. 1o

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18.
Epithel (E) Mesenchymgrenze (M) an der Proliferationsspitze. Zahlreiche dichtgepackte und plumpe Mesenchymzellfortsätze mit Mitochondrien (Mi), Hohlräume des rauhen ER (x) und einige andere Zellorganellen. Deutliche Abgrenzung des Epithels durch eine schräg sitzende Basalmembran (⟶) mit einstrahlenden kollagenen Filamenten.
N=Nucleolus einer Epithelzelle,
I=Mesenchymaler Interzellularraum.
Vergrößerung 1:31.5oo

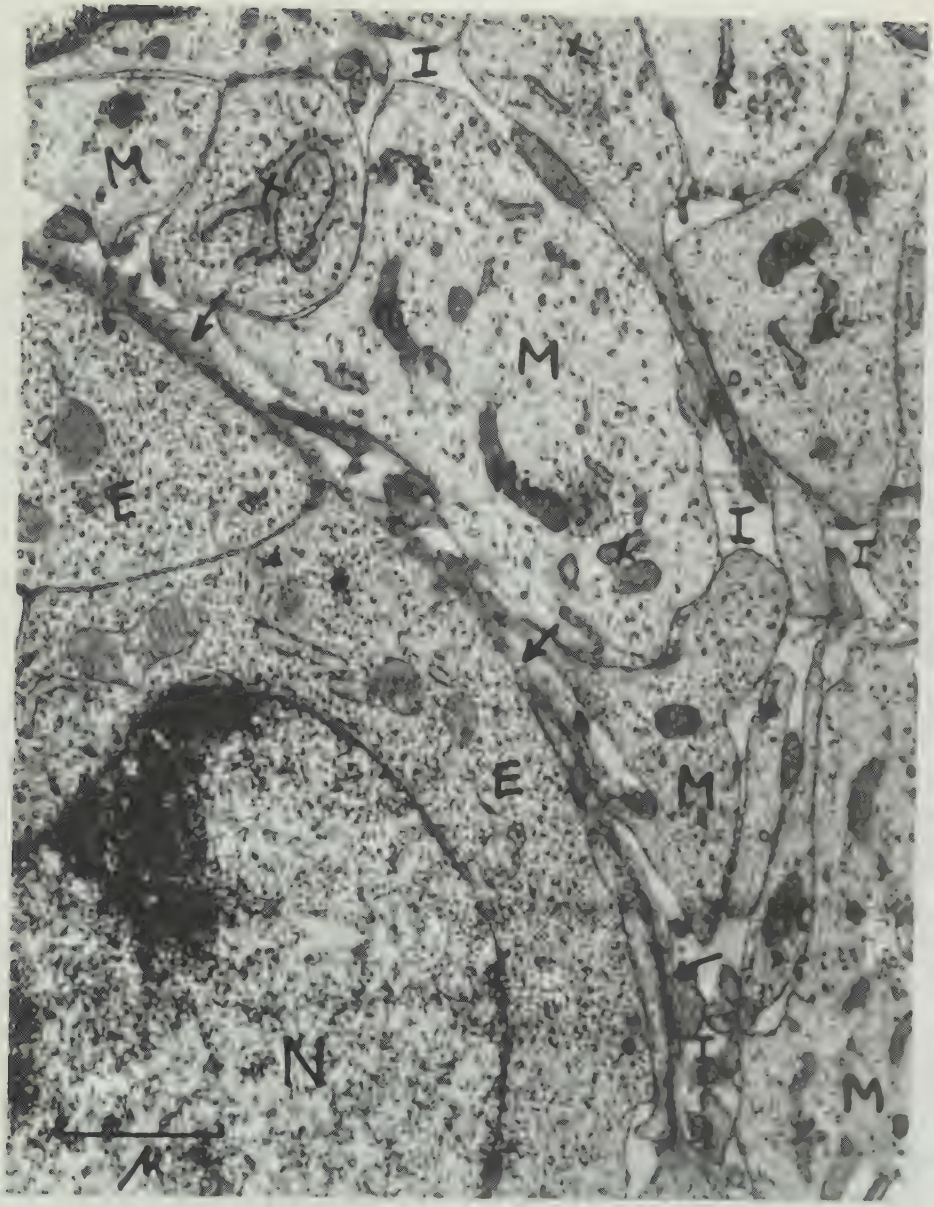

I
M
M
E
I
I
E
M
N
M

Abb. 11

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18.
Epithel (E) Mesenchymgrenze (M) an der
Proliferationsspitze. Zahlreiche dicht-
gepackte und plumpe Mesenchymzellfortsätze
mit Mitochondrien (Mi), Hohräumen des
rauhen ER und einigen anderen Zellorganellen.
Deutliche Abgrenzung des Epithels durch eine
schräg sitzende Basalmembran (⟶) mit ein-
strahlenden kollagenen Filamenten.
N=Nucleolus einer Epithelzelle,
I=Mesenchymaler Interzellularraum.
Vergrößerung 1:17.5oo

N
N
N
E
E
E
E
M
M
M
M
M
M

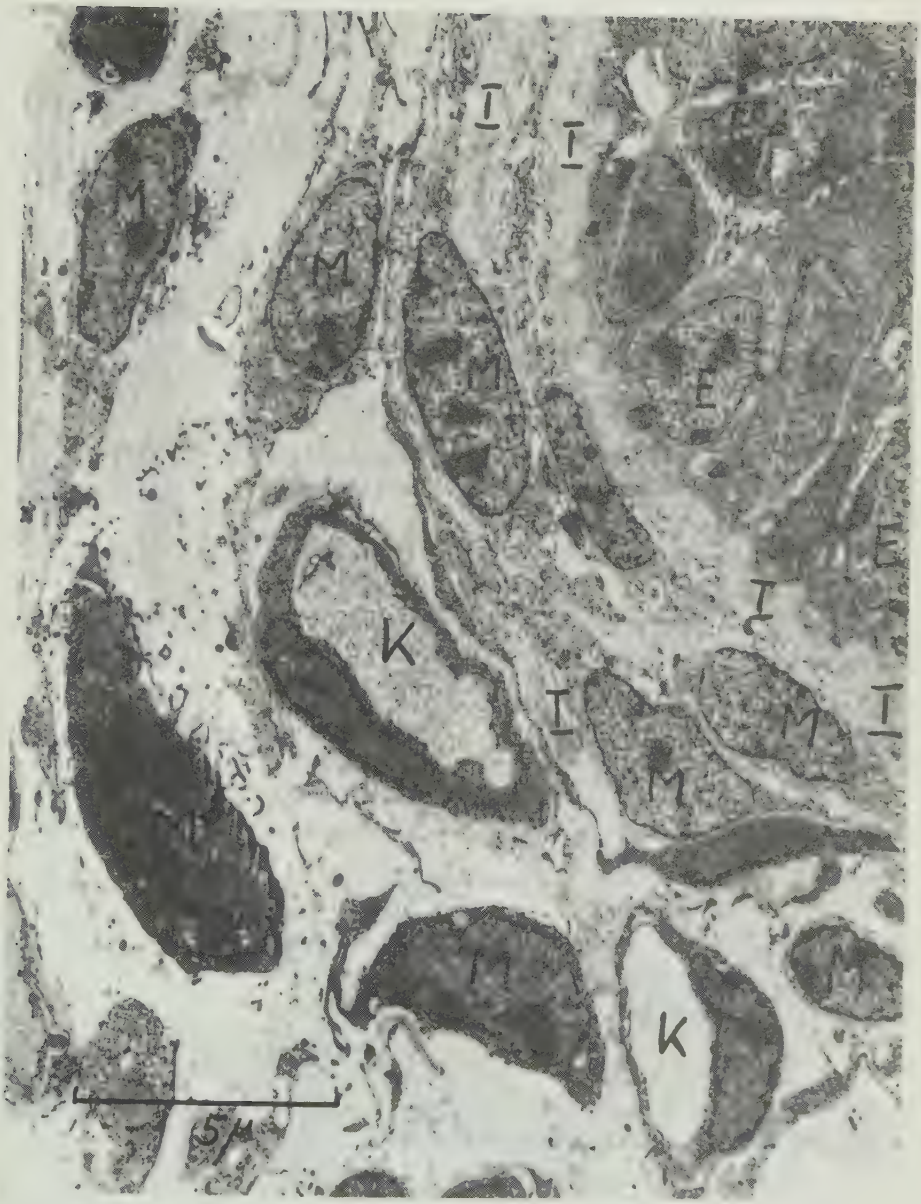
Abb. 12

Haut eines Mäuseembryos vom Tag 18.
Randbereich zwischen Mesenchymverdichtung (MV) um eine Haaranlage und normales Mesenchym (M). Innerhalb der normalen Mesenchymverdichtung nur kleine Interzellularräume (I), die nur wenig kollagene Strukturen enthalten. In den übrigen mesenchymalen Interzellularräumen große optisch leere Räume, die teilweise zahlreiche kollagene Fibrillen (K) enthalten.
Vergrößerung 1:17.5oo

μ
MV
MV
MV
M
M
K
K
K
K
K
K

Abb. 13

Rückenhaut eines Mäuseembryos vom Tag 17. Grenze zwischen Epithel und Mesenchym einer Haaranlage etwas oberhalb der Proliferationsspitze. Mesenchymzellen (M) weniger dicht gepackt. In den epithelnahen mesenchymalen Interzellularräumen (I) zahlreiche Kollagenstrukturen.
Vergrößerung 1:8.4oo


M
M
M
K
I
I
I
E
E
I
M
M
I
M
K
5μ

L e b e n s l a u f

9.11.1941	geboren in Küstrin. Tochter des Landwirts Hans Heinrich Lütge und Margarethe Lütge, geb. Gaede
1945	Flucht nach Otterndorf/Niederelbe
1948 - 1952	Grundschule in Otterndorf/Niederelbe
1952 - 1961	Gymnasium für Mädchen in Cuxhaven
1961 - 1962	Studium der Geographie und Erziehungswissenschaft an der Universität Hamburg
1962 - 1968	Studium der Humanmedizin an den Universitäten Hamburg, Tübingen und Berlin
1964	Physikum an der Freien Universität Berlin
1968	Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
1966	Eheschließung
1966	Geburt eines Sohnes
1968	Geburt eines Sohnes
197o	Medizinalassistentenzeit an der Medizinischen Klinik des Westendkrankenhauses
1971	Medizinalassistentenzeit in der Augenabteilung des Wenckebachkrankenhauses und im Krankenhaus der Berliner Vollzugsanstalten, Chirurgie
1971	Approbation
1971 - 1972	wissenschaftliche Assistentin in der Abteilung für Elektronenmikroskopie des II. Anatomischen Instituts der Freien Universität Berlin